

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа неразрушающего контроля и безопасности
Направление подготовки -12.03.04 Биотехнические системы и технологии
Отделение электронной инженерии

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Разработка портативного коагулометра

УДК 612.151.2-072.7-027.41

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д41	Навродская Екатерина Александровна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Аристов Александр Александрович			

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ст. преподаватель	Николаенко Валентин Сергеевич			

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Мезенцева Ирина Леонидовна			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Фокин Александр Васильевич			

Томск – 2018 г.

Планируемые результаты обучения по ООП

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования критериев заинтересованных сторон	ФГОС, и/или
Профессиональные компетенции			
P1	Применять базовые и специальные естественнонаучные, математические, социально-экономические и профессиональные знания в комплексной инженерной деятельности при разработке, производстве, исследовании, эксплуатации, обслуживании и ремонте биомедицинской и экологической техники	Требования ФГОС (ОПК1, ОПК2) ¹ , Критерий 5 АИОР (п. 1.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>	
P2	Ставить и решать задачи комплексного инженерного анализа и синтеза с использованием базовых и специальных знаний, современных аналитических методов и моделей	Требования ФГОС (ОПК3, ОК4, ОК5), Критерий 5 АИОР (пп. 1.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>	
P3	Выбирать и использовать на основе базовых и специальных знаний необходимое оборудование, инструменты и технологии для ведения комплексной практической инженерной деятельности с учетом экономических, экологических, социальных и иных ограничений	Требования ФГОС (ОПК7, ОПК9, ПК6). Критерий 5 АИОР (пп. 1.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>	
P4	Выполнять комплексные инженерные проекты по разработке высокоэффективной биомедицинской и экологической техники с применением базовых и специальных знаний, современных методов проектирования для достижения оптимальных результатов, соответствующих техническому заданию с учетом экономических, экологических, социальных и других ограничений	Требования ФГОС (ОПК4, ОПК6, ПК7), Критерий 5 АИОР (п. 1.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>	
P5	Проводить комплексные инженерные исследования, включая поиск необходимой информации, эксперимент, анализ и интерпретацию данных с применением базовых и специальных знаний и современных методов для достижения требуемых результатов	Требования ФГОС (ОПК5, ПК1, ПК2, ПК3). Критерий 5 АИОР (п. 1.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>	
P6	Внедрять, эксплуатировать и обслуживать современное высокотехнологичное оборудование в предметной сфере биотехнических систем и технологий,	Требования ФГОС (ОПК8, ОПК10), Критерий 5 АИОР (п. 1.5), согласованный с	

1 Указаны коды компетенций по ФГОС ВО (направление 12.03.04 – Биотехнические системы и технологии), утвержденному Приказом Министерства образования и науки РФ от 15.03.2015г.

	обеспечивать его высокую эффективность, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды	требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
Универсальные компетенции		
P7	Использовать базовые и специальные знания в области проектного менеджмента для ведения комплексной инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС (ОК3, ОК4). Критерий 5 АИОР (п. 2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P8	Осуществлять коммуникации в профессиональной среде и в обществе, в том числе на иностранном языке, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты комплексной инженерной деятельности	Требования ФГОС (ОК5), Критерий 5 АИОР (п. 2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P9	Эффективно работать индивидуально и в качестве члена команды, проявлять навыки руководства группой исполнителей, состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, с делением ответственности и полномочий при решении комплексных инженерных задач	Требования ФГОС (ОК6), Критерий 5 АИОР (пп. 1.6, 2.3.), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P10	Демонстрировать личную ответственность, приверженность и готовность следовать профессиональной этике и нормам ведения комплексной инженерной деятельности	Требования ФГОС (ОК1, ОК2), Критерий 5 АИОР (пп. 1.6, 2.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P11	Демонстрировать знание правовых социальных, экологических и культурных аспектов комплексной инженерной деятельности, компетентность в вопросах охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности	Требования ФГОС (ОК9,ПК8), Критерий 5 АИОР (пп. 2.4, 2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P12	Проявлять способность к самообучению и непрерывно повышать квалификацию в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ОК7, ОК8), Критерий 5 АИОР (2.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Инженерная школа неразрушающего контроля и безопасности
Направление подготовки -12.03.04 Биотехнические системы и технологии
Отделение электронной инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП

(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Бакалаврской работы

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
1Д41	Навродской Екатерине Александровне

Тема работы:

Разработка портативного коагулометра	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	

Срок сдачи студентом выполненной работы:	
--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	<ol style="list-style-type: none">1. Область применения - исследование гемостаза;2. Режим работы – периодический;3. Требования: Использование цельной крови. Объем образца не более 25 мкл. Время исследования не более 10 мин. Использование оптического метода регистрации. Оценка динамики процесса коагуляции. Согласованность с другими методами анализа. Безопасность проведения исследований. Экономическая выгода метода и лабораторной установки.
---------------------------------	--

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Литературный и патентный обзор, выбор методики исследования, технические условия необходимые для реологических исследований крови, экспериментальные фотометрические исследования образцов биологических жидкостей, технико-экономическое обоснование НИОКР, производственная и экологическая безопасность.
Перечень графического материала	Презентация в PowerPoint

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Николаенко Валентин Сергеевич, Ст. преподаватель ОСГН
Социальная ответственность	Мезенцева Ирина Леонидовна, ассистент ООД

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	
---	--

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Аристов А.А	к.т.н доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д41	Навродская Екатерина Александровна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
1Д41	Навродской Екатерине Александровне

Институт	ИШНКБ	Кафедра	ПМЭ
Уровень образования	бакалавриат	Направление/специальность	Биотехнические системы и технологии

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения

Объект исследования – свёртываемость крови.
Вид сырья – цельная кровь.

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Производственная безопасность

Анализ вредных факторов, которые в свою очередь могут оказать негативное воздействие на человека. К ним относятся:
1. Отклонение показателей микроклимата;
2. Пониженная контрастность;
3. Недостаточная освещенность рабочей зоны.
А также возможно воздействие на человека опасных производственных факторов:
1. Электрический ток.

2. Экологическая безопасность:

Никаких воздействий, разрабатываемой методики в лабораторных условиях, на окружающую среду не обнаружено.

3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:

В лабораторном помещении возможно возникновении ЧС типа:
- пожар.

4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:

Соблюдение законов (налоговое законодательство, трудовой и гражданский кодексы). Руководитель (ответственный) принимает обязательства выполнения и организации правил эвакуации и соблюдение требования безопасности в помещении, а также контроль за исправностью работы в помещении.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент отделения общетехнических дисциплин	Мезенцева Ирина Леонидовна	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д41	Навродская Екатерина Александровна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
1Д41	Навродская Екатерина Александровна

Школа	ИШНКБ	Отделение школы (НОЦ)	ПМЭ
Уровень образования	бакалавриат	Направление/специальность	12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения НИ	<ul style="list-style-type: none"> - карта сегментирования рынка - технология QuaD, - SWOT-анализ
2. Планирование и формирование бюджета научных исследований	Формирование плана и графика разработки: <ul style="list-style-type: none"> – определение структуры работ; – определение трудоемкости работ; – разработка графика Ганта.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Технология QuaD
2. Матрица SWOT
3. Оценка эффективности НИ

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Старший преподаватель	Николаенко Валентин Сергеевич			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
1Д41	Навродская Екатерина Александровна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 88 с., 29 рис., 14 табл., 29 источников, 2 приложения.

Ключевые слова: цельная кровь, коагуляция, время свёртывания, капельная методика, вязкость крови, фотометрические исследования.

Объектом исследования является метод объективной оценки процесса коагуляции цельной крови.

Цель работы – разработка теоретических и практических основ для создания устройства, предназначенного для оценки коагуляции цельной крови.

В процессе исследования проводились патентный и литературный обзоры, экспериментальные исследования.

В результате экспериментальных исследований доказан факт, что фотометрирование образца с помощью предложенных технических решений позволяет осуществить оценку коагуляции цельной крови *in vitro*.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики:

Условия эксплуатации: лабораторные

Степень внедрения: лабораторный макет

Область применения: медицинские учреждения

Экономическая эффективность/значимость работы позволяет сэкономить время проведения исследований, уменьшить объем исследуемой пробы, а также уменьшить затраты на обслуживание оборудования и стоимость прибора.

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

Применены следующие термины с соответствующими определениями:

Коагуляция — объединение мелких диспергированных частиц в большие по размеру агрегаты.

Коагуломерт – прибор для исследования уровня свёртывания крови (анализа гемостаза) предназначенный для клинических лабораторий.

Использованы следующие сокращения с соответствующими расшифровками:

- ЭМП- электромагнитное поле
- ПК- персональный компьютер
- ЧС- чрезвычайная ситуация

Использованы следующие нормативные ссылки:

1. ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны»
2. ГОСТ 12.0.0.003–2015 ССБТ «Система стандартов безопасности труда. Средства защиты работающих. Общие требования и классификация»
3. СП 52.13330.2011 «Свод правил. Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95*»
4. ГОСТ 12.1.038 – 82 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов (с Изменением N 1)»
5. ГОСТ 12.2.007.0-75 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление (с Изменением N 1)»

Оглавление

Введение.....	12
Глава 1. Литературный обзор.....	15
1.1. Общее представление и системе свёртываемости крови	15
1.2. Физические свойства крови	20
1.3.Методики диагностики коагуляции крови	28
1.4. Методики на которых основана работа приборов	36
1.5.Принцип работы приборов.....	42
Глава 2. Объект и методы исследования	46
2.1.Применение капельной методики	46
2.2.Используемый прибор	47
2.3.Измерение вязкости капельных образцов в процессе свёртывания крови.....	50
Глава 3. Экспериментальные исследования	
3.1.Методика проведения исследования.....	
3.2.Параметры оптической измерительной системы.....	
3.3. Исследование коагуляции цельной крови без механических воздействий	
3.4. Исследование влияния механических колебаний на образец крови.....	
3.5. Исследование влияния антикоагулянта на вязкость и коагуляцию крови	
3.6. Фиксация сходимости поведения капли крови при механических колебаниях	
Глава 4. Социальная ответственность.....	
4.1.Введение.....	
4.2.Профессиональная социальная ответственность	
4.3. Экологическая безопасность.....	
4.4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях	
4.5. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	
Глава 5. Финансовый менеджмент и ресурсоэффективность	52
5.1.Оценка коммерческого потенциала и перспективности научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	52
5.2. Планирование научно исследовательских работ	59

5.3. Вывод	63
Заключение	
Список испльзуемой литературы	
Приложение А	
Приложение Б	

Введение

Изучение свертываемости крови — является одной из старейших проблем гематологии. Хирургу иногда необходимо для остановки кровотечений, чтобы кровь обладала ускоренной свертываемостью, иногда же, наоборот, для предотвращения образования кровяных сгустков и проникновения их в сердце, легкие и головной мозг, то есть весьма опасного явления — эмболии, — необходимо замедленное свертывание [2].

В современном мире развитие в области электроники открывает новые возможности в разных сферах нашей жизни, медицина не является исключением. На сегодняшний день в мире проводят миллионы операций с использованием современной медицинской техники. Главное достижение в медицине — это возможность диагностировать различные патологии и заболевания, а также проводить анализы данных пациента [1].

Основоположником современной физиологической теории свёртывания крови является Александр Шмидт. При описании процесса свёртываемости крови, находящееся в плазме вещество — растворенный в ней фибриноген, становится нерастворимым и превращается в твердый фибрин, — в сеть тонких нитей, в отверстиях которой застревают кровяные тельца. Преобразование фибриногена в фибрин осуществляется при помощи фибринозного фермента тромбина, который вначале пассивно перемещается в крови, находясь в своей предварительной стадии, то есть, будучи так называемым протромбином. Не вполне ясно, где он возникает. Вероятно, в его возникновении играет роль печень и витамин К, витамин свертывания крови. До тех пор, пока в трубчатой системе кровеносных сосудов нет поврежденного участка, протромбин циркулирует в кровеносном русле. Но как только стенка сосуда где-нибудь поранена или как-нибудь еще повреждена, протромбин немедленно превращается в тромбин, чему способствуют растворенные в крови известковые соли. На роль известковых солей в процессе свертывания указал в конце девяностых годов XIX века Морис Артю. Кроме того, в этом процессе участвуют и кровяные пластинки, которые обнаруживаются в довольно большом количестве — несколько сотен тысяч в

одном кубическом миллиметре среди твердых составных частей крови. Помимо красных и белых телец, Джулио Биццоццо открыл в 1880 г., что они участвуют в образовании тромбов — сгустков крови. Причина, по которой их так долго не замечали, связана с тем, что они лишены цвета и ядра, значительно меньше красных кровяных телец и очень легко распадаются.

Благодаря их распаду или же распаду других клеток в поврежденном месте кровеносных сосудов освобождается или образуется заново вещество, называемое тромбокиназой. Вот она-то с помощью известковых солей и превращает протромбин в тромбин, под действием которого фибриноген становится фибрином — веществом, вызывающим свертывание крови [2].

Быстрая и объективная оценка функционального состояния системы гемостаза играет очень важную роль при различных патологических состояниях. Несвоевременная диагностика состояния системы гемостаза и отсутствие мониторинга эффективности её коррекции несёт в себе потенциальную угрозу развития как тромбоэмболических, так и тромбогеморрагических осложнений [3]. Несмотря на явный прогресс в развитии клинико-лабораторной диагностики в современном здравоохранении, оценка функционального состояния системы гемостаза остается весьма неточной. Методы исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звена системы гемостаза, методы определения физиологических антикоагулянтов, тесты для исследования фибринолитической системы и активации свёртывания крови, существующие на сегодняшний день, дают лишь фрагментарную информацию, которая не позволяет судить о состоянии системы гемостаза как единой системы, функционирующей комплексно и неразрывно внутри своих звеньев. Большую проблему в исследованиях коагуляции представляет длительный преаналитический этап. Использование цитратной плазмы, низкая чувствительность используемых тестов, отсутствие унификации и стандартизации методик в ряде случаев приводит к несопоставимым результатам и делает невозможным оценку истинного состояния гемокоагуляции, а длительность и сложность

коагулологических исследований представляют сложность для их широкого применения в экспресс-диагностике [4].

Цель работы

Разработка теоретических и практических основ для создания устройства, предназначенного для оценки коагуляции цельной крови.

Задачи исследования:

1. Изучение существующих методов анализа крови на свёртываемость;
2. Обзор технических решений по оценке коагуляции крови;
3. Используя в качестве базового метода регистрации, метод фотометрии капельных образцов:
 - Провести экспериментальные исследования, по оценке возможности измерения параметра коагуляции цельной крови с использованием вибрационной платформы.
 - Провести оценку полученных фотометрических кривых.
4. Выработка технических условий к устройству.

Предметом исследования является метод объективной оценки процесса коагуляции цельной крови *invitro* на основе фотометрии капельных образцов.

ГЛАВА 1. Литературный обзор

1.1. Общее представление о системе свертывания крови

Гемостаз - это физиологический комплекс реакций организма, направленных на поддержание целостности системы циркуляции крови при повреждении сосудистой стенки. Циркулирующие в кровотоке тромбоциты привлекаются к месту повреждения, где они выполняют важную гомеостатическую функцию, а каскад свёртывания крови, запускаемый тканевым фактором, приводит к генерации тромбина и образованию нерастворимого полимера фибрина, таким образом, надёжно окклюзируя место повреждения сосуда.

Свёртывание крови запускается по внешнему или по внутреннему пути. Свёртывание крови по внешнему пути активируется при повреждении целостности сосудистой стенки. При этом выделяют следующие этапы:

1. Вазоконстрикция

Это когда в ответ на повреждение сосуда происходит высвобождение эндотелина, что приводит к рефлекторному сокращению гладкомышечных волокон сосуда и позволяет снизить кровопотерю.

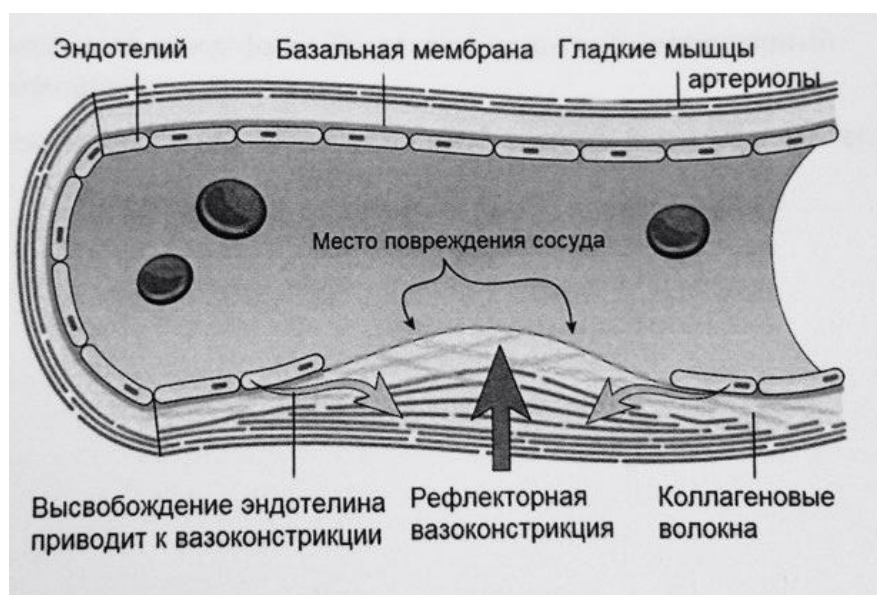


Рисунок 1. Вазоконстрикция

2. Адгезия и агрегация тромбоцитов

Циркулирующие в кровяном русле тромбоциты адгезируют к сосудистой стенке в месте её повреждения. Тромбоциты адгезируют к волокнам коллагена посредством рецепторов GPIa и к фактору Виллебранда через рецепторы GPIb. Это приводит к изменению формы тромбоцитов и высвобождению их из гранул биологически-активных веществ, наиболее важные из которых – АДФ и тромбоксан A₂. В ответ на их высвобождение происходит привлечение к месту повреждения новых тромбоцитов и их агрегация посредством рецепторов GPIIb-IIIa. В результате образуются тромбоцитарная пробка, препятствующая кровопотере.

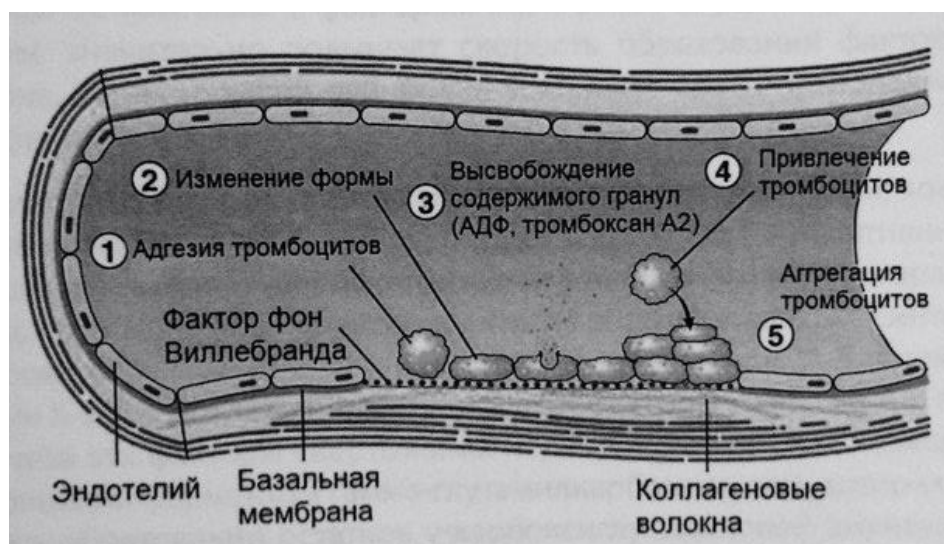


Рисунок 2. Адгезия тромбоцитов

3. Запуск каскада свёртывания крови

При повреждении стенки сосудов открывается доступ фактора VIIa к тканевому фактору, постоянно вырабатываемому клетками стенки сосудов. Образующий комплекс ТФ-фактор VIIa инициирует при участии фосфолипидов мембран поврежденных клеток и активированных тромбоцитов каскад ферментативных реакций, завершающихся формированием стабильного тромба, который закрывает поврежденный участок сосуда.

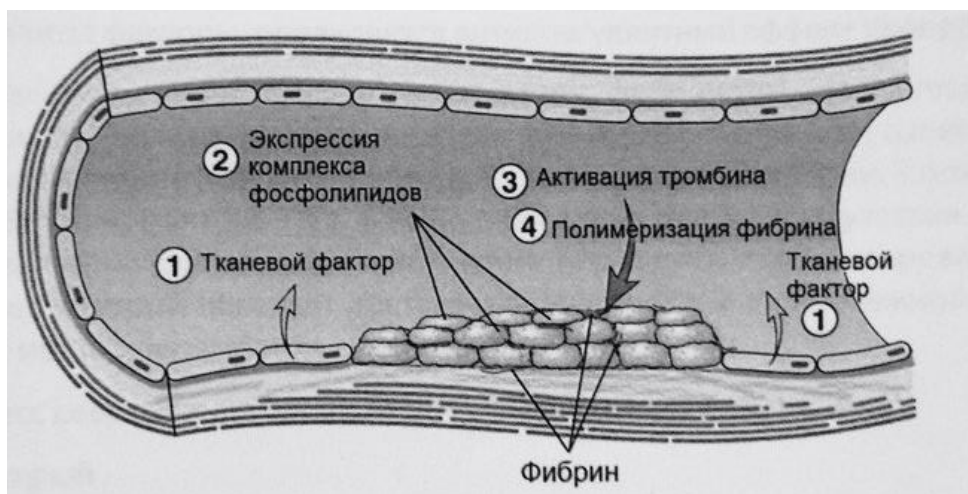


Рисунок 3. Стабильный тромб

4. Фибринолиз

Финальный этап гемостаза, который происходит после восстановления целостности тканей в месте повреждения.

Свёртывание крови по внутреннему пути активируется в следующих случаях:

- в условиях *in vitro* при контакте с отрицательно заряженной поверхностью;
- активированным фактором XIIa;
- активацией макрофагов;
- активацией ренин/ангиотензиновой системы.

Процесс образования сгустка происходит на тромбоцитах или повреждённых эндотелиальных клетках, где имеются благоприятные условия для осуществления свёртывания крови-присутствуют прокоагулянтные фосфолипиды, ферменты, субстраты и кофакторы.

Сгусток образуется в результате каскадной активации факторов свёртывания крови. Пусковой реакцией является связывание ТФ с фактором VIIa, в результате образуется комплекс ТФ-FVII, который активирует факторы IX и

Х. Фактор Ха обеспечивает начальную генерацию тромбина. Эту фазу называют фазой инициации. Далее, наступает фаза распространения – тромбин активирует тромбоциты, а также, факторы V и VII. Фактор VIIa формирует на поверхности активированных тромбоцитов комплекс с фактором IXa. Этот комплекс значительно повышает скорость образования фактора IX и тромбина. Затем тромбин ещё более усиливает своё образование, активируя факторы V, VIII и XI.

Большинство факторов свёртывания крови являются белками, которые в физиологических условиях циркулируют в кровотоке в неактивных формах. Большая часть из них синтезируется в печени. Синтез ряда факторов свёртывания крови регулируется витамином К. В частности, к витамин К-зависимым факторам относят факторы IX, VII, X и II. В процессе синтеза эти факторы свёртывания подвергаются посттрансляционной модификации ферментов гамма-глутамилкарбоксилазой, которая заключается в образовании остатков -карбоксиглутаминовой аминокислоты. Эти остатки обеспечивают зависимое от ионов Ca^{+2} связывание факторов свёртывания с фосфолипидами. Это приводит к концентрированию факторов свёртывания на фосфолипидных поверхностях и создаёт условия для осуществления свёртывания крови. В качестве кофактора реакции карбоксилирования используется восстановленная форма витамина К, которая трансформируется в процессе реакции в витамин К эпексид. Витамин К эпексид, в свою очередь, превращается обратно в витамин К гидрохинон под действием фермента витамина К эпексид редуктазы. Варфарин и другие антагонисты витамина К, назначаемые для оральной антикоагулянтной терапии, ингибируют витамин К эпексид редуктазу, тем самым уменьшая доступность витамина К гидрохинона в тканях, что ингибирует карбоксилирующую активность гамма-глутамил карбоксилазы. В результате, у факторов свёртывания не карбоксилируются остатки глутаминовой кислоты и факторы свёртывания не способны связываться с фосфолипидной поверхностью, тем самым становясь биологически неактивным. Когда запасы активных факторов свёртывания в организме уменьшается и заменяется на неактивные факторы, проявляется антикоагулянтный эффект препаратов [5].

В финальной стадии каскада свёртывания, фибриноген, расщеплённый тромбином, полимеризуется электростатическим связям в разветвлённые филаменты, в результате образуется растворимый фибрин. Затем, под воздействием фактора XIIIa, фибриновая сеть в местах присутствия лизина ковалентно стабилизируется, в итоге образуется стабилизированный фибрин, который обладает достаточной прочностью для надёжной закупорки места повреждения сосудистой стенки.

Процесс свёртывания крови имеет следующие характеристики:

1. Быстрый

Скорость свёртывания крови зависит от присутствия дополнительных компонентов. Если скорость свёртывания в растворе принять за 1, то в случае добавления фосфолипидов, скорость свёртывания возрастает в 5 раз. Если к раствору добавить фосфолипиды и ионы Ca^{2+} , то скорость увеличится в 20 раз. А если к раствору добавить фосфолипиды, ионы Ca^{2++} и кофакторы, то скорость свёртывания крови увеличится в 10000раз.

2. Контролируемый

Катализаторами процесса свёртывания крови являются VIII, V и тканевой фактор. В каскаде свёртывания действуют многочисленные положительные и отрицательные обратные связи. Кроме того, в каскаде свёртывания принимают участие специфические ингибиторы.

3. Локализованный

Для эффективной активации системы свёртывания крови необходимы прокоагулянтные фосфолипиды, которые в норме локализуются во внутреннем слое мембран клеток и экспонируются только при повреждении клеток стенки сосудов или активации тромбоцитов.

Система свёртывания крови имеет высокий запас прочности. Ориентировочные уровни минимальной концентрации или активности

различных факторов свёртывания крови, ниже которых отмечаются клинические проявления недостатка факторов свёртывания [6].

Прокоагулянты:

I -Фибриноген,

II – Протромбин,

III – Тканевой фактор,

IV – Ионы кальция,

V-VI – Проакцелерин-Акцелерин,

VII – Проконвертин,

VIII – Антигемофильный глобулин,

IX – Кристмас-фактор,

X – Стюарт фактор,

XI – плазменный предшественник тромбопластина,

XII – фактор Хагемана,

XIII – фибринстабилизирующий фактор [7].

1.2. Физические свойства крови

Кровь движется в организме в связи с определенной сократительной способностью сердца, функциональным состоянием кровеносного русла, свойствами самой крови. Частицы крови смещаются параллельно друг другу и оси сосуда при малых линейных скоростях течения. Ламинарное течение имеет поток слоистого характера.

Текучесть крови – это способность крови к обратимым деформациям из-за воздействия внешних сил. Физико-химические свойства крови, влияющие на ее текучесть, и изучает гемореология. Вязкость является количественной мерой

текучести. В норме вязкость крови составляет 4 – 5 сП, что в 1,5 раза выше вязкости плазмы. При наличии патологий в организме человека значение вязкости крови находится в пределах 1,7 – 22,6 сП.

Важность исследования вязкости крови определяется тем, что, например, при повышенной вязкости крови создается дополнительное сопротивление кровотоку и возникает возможность избыточной постнагрузки сердца, так же есть вероятность появления микроциркуляторных расстройств и тканевой гипоксии. Снижение скорости кровотока ведет к повышению вязкости крови и возможности появления гемодинамического криза. Таким образом, можно сказать, что расстройства в системе гемореологии – это универсальный механизм патогенеза критических состояний, и оптимизация реологических свойств крови важнейший инструмент интенсивной терапии. При уменьшении вязкости крови кровоток ускоряется и происходит облегчение работы сердца. Выделяют так же прикладную гемореологию. В ее основу положен ряд физических принципов текучести крови, которые помогают понять и выбрать оптимальный метод диагностики и лечения. Возможности инструментальной реологии существенно влияют на полноту и адекватность реологического анализа крови [8].

При увеличении линейной скорости и превышении определенной величины, которая различна для каждого сосуда, ламинарное течение становится беспорядочным, вихревым, и называется «турбулентным». Число Рейнольдса, которое для кровеносных сосудов составляет приблизительно 1160, определяет скорость движения крови, при котором ламинарное течение переходит в турбулентное. Исходя из данных о числах Рейнольдса, можно сделать вывод, что турбулентность возможна лишь в начале аорты и в местах ветвления крупных сосудов. Движение крови по большинству сосудов ламинарно. Как уже было сказано ранее движение крови по сосудам характеризуется такими параметрами как линейная и объемная скорости кровотока, так же к этим параметрам можно отнести «напряжение сдвига» и «скорость сдвига». Под напряжением сдвига понимают силу, которая действует на единицу поверхности сосуда в

направлении, тангенциальном к поверхности и имеет единицу измерения в дин/см^2 , или в Паскалях. Скорость сдвига – это параметр, который измеряется в обратных секундах (с^{-1}) и обозначает величину градиента скорости движения между параллельно движущимися слоями жидкости на единицу расстояния между ними.

Вязкость крови можно определить, как отношение напряжения сдвига к скорости сдвига. Ее единица измерения это мПас. Зависимость вязкости цельной крови от скорости сдвига можно наблюдать в диапазоне $0,1 — 120 \text{ с}^{-1}$. При скоростях сдвига более 100 с^{-1} изменения вязкости не выражены, а при достижении скорости сдвига значения 200 с^{-1} вязкость крови становится практически не изменой. Асимптотическая вязкость – это величина вязкости крови, измеренная при высокой скорости сдвига (более $120 — 200 \text{ с}^{-1}$). Выделяют факторы, которые влияют на вязкость крови, к ним относится – гематокрит, свойства плазмы, агрегация и деформация клеточных элементов. Оценив состав форменных элементов крови можно сделать вывод, что вязкостные свойства крови будут определяться в основном красными клетками – эритроцитами [9].



Рисунок 4. Процентный состав крови

Рассмотрим более детально факторы, которые влияют на вязкость крови.

1) Способность эритроцитов к деформации

Как известно диаметр эритроцита примерно в 2 раза больше просвета капилляра. Это означает, что проход эритроцита через микроциркуляторное русло сосуда возможен только при модификации его объемной конфигурации. Гематокрит или объемная концентрация эритроцитов (их содержание и средний объем) это один из главных факторов, который определяет вязкость крови. Гематокрит определяют из пробы крови путем центрифугирования, и он составляет примерно 0,4 — 0,5 л/л.

Исследования в этом направлении отражают, что если бы эритроцит не был способен к деформации, то кровь с гематокритом (далее – «Ht») равным 65 % стала бы в плотным гомогенным образованием. Таким образом, в периферических отделах кровеносной системы наступила бы полная остановка кровотока. Гематокрит - один из важных показателей, связанных с вязкостью крови. Чем выше гематокрит, тем больше вязкость крови и хуже ее реологические свойства [9]. Геморрагия, гемодилюция и, наоборот, плазмопотеря и дегидратация значительно отражаются на реологических свойствах крови. Таким образом, благодаря деформационной способности менять форму эритроцитов и приспосабливаться к внешним условиям движение крови по сосудам не прекращается даже при Ht = 95—100 % [10].

Определенной теории, объясняющей механизм деформации эритроцитов, нет. Возможно, данный механизм строится на общих принципах перехода золя в гель. Существует мнение, что деформация эритроцитов — это энергетически зависимый процесс. Возможно, гемоглобин А принимает в нем активное участие, так как содержание гемоглобина А в эритроците может быть снижено при некоторых наследственных болезнях крови, например, при серповидно-клеточной анемии, и после операций в условиях искусственного кровообращения. В этих случаях наблюдаются изменения формы эритроцитов и их пластичность [8].

2) Вязкость плазмы

Плазма относится к ньютоновским жидкостям, так как вязкость плазмы зависит от температуры и ее можно определить при вычислении состава белков в крови. На вязкость плазмы крови в большей степени влияют такие белки, входящие в состав плазмы крови, как фибриноген и глобулины (У-глобулины). Существует мнение, что фактор, ведущий к изменению вязкости плазмы, является не абсолютное количество белков, а их соотношения: альбумин/глобулины, альбумин/фибриноген [11].

Нормальная вязкость плазмы составляет около 2 отн. ед. Что равно приблизительно 1/15 части внутреннего сопротивления, которое развивается цельной кровью в венозном отделе крови, циркулирующей по организму. Однако, плазма вносит весьма значительное влияние на периферический кровоток, так как значение вязкости крови в капиллярах уменьшается в два раза при сравнении с вязкостью в проксимальных и дистальных сосудах большего диаметра. На это влияет осевая ориентация эритроцитов при прохождении через узкий капилляр. При этом плазма крови оттесняется к стенке сосуда. Она играет роль «смазки», обеспечивающей скольжение всех форменных элементов крови с минимальным трением.

Данный механизм возможен только при нормальном белковом составе плазмы. Если же состав плазмы имеет отклонение от нормы, к примеру, при повышении уровня фибриногена или любого другого глобулина, происходит затруднение капиллярного кровотока, которое порой принимает критический характер. Избыточная продукция иммуноглобулинов может наблюдаться при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема и некоторых других заболеваниях. При этом происходит возрастание значения вязкости плазмы относительно нормального уровня в 2—3 раза. В таких случаях наблюдается преобладание симптомов тяжелых расстройств микроциркуляции, к ним относятся снижение зрения и слуха, сонливость, адинамия, головная боль, парестезии, а также кровоточивость слизистых оболочек.

Известно, что в практике интенсивной терапии возможно возникновение гемореологических расстройств из-за влияния целого комплекса факторов, действие которых в критической ситуации имеет универсальный характер.

3) Биохимический фактор

Например, во время первых суток после травмы или хирургического вмешательства возрастает уровень фибриногена в крови. И пик этого повышения можно определить лишь на 3—5-е сутки, нормализация же содержания фибриногена в крови наступает только к концу 2-й послеоперационной недели. Так же в кровотоке, возможно, наблюдать избыточное количество продуктов разрушения фибриногена, к ним относятся – активированные тромбоцитарные прокоагулянты, катехоламины, простагландины. В результате их действия происходит запуск агрегации эритроцитов. Таким образом, наблюдается своеобразная биохимическая ситуация, имеющая название «реотоксемия».

4) Гематологический фактор

При хирургическом вмешательстве или травме происходят также определенные изменения клеточного состава крови. Они называются гематологический стресс-синдром. Он сопровождается тем, что в кровоток поступают юные гранулоциты, моноциты и тромбоциты повышенной активности.

5) Гемодинамический фактор

Агрегация эритроцитов – это основной феномен реологических расстройств крови, так как она совпадает с повышением вязкости. Чем медленнее поток крови, тем более вероятно развитие этого феномена. Так называемые ложные агрегаты ("монетные столбики") носят физиологический характер и распадаются на здоровые клетки при изменении условий. Истинные агрегаты, возникающие при патологии, не распадаются, порождая явление сладжа. Клетки в агрегатах покрываются белковой пленкой, склеивающей их в глыбки неправильной формы [10].

Главным фактором, вызывающим агрегацию и сладж, является нарушение гемодинамики - замедление кровотока, встречающееся при всех

критических состояниях - травматическом шоке, геморрагии, клинической смерти, кардиогенном шоке и т.д. Очень часто гемодинамические расстройства сочетаются и с гиперглобулинемией при таких тяжелых состояниях, как перитонит, острая кишечная непроходимость, острый панкреатит, синдром длительного сдавления, ожоги. Усиливают агрегацию состояние жировой, амниотической и воздушной эмболии, повреждение эритроцитов при искусственном кровообращении, гемолиз, септический шок и т.д., то есть все критические состояния [8].

Можно сказать, что основной причиной нарушения кровотока в капилляре является изменение реологических свойств крови, которые в свою очередь зависят главным образом от скорости кровотока.

При стрессе возрастает агрегационная наклонность форменных элементов крови, и возможно возникновение локальных гемодинамических нарушений. Так, например, при вмешательстве в брюшную полость уменьшается на 50% значение объемной скорости кровотока через подколенные и подвздошные вены. Это происходит, потому что при иммобилизации больного миорелаксанты блокируют во время операции физиологический механизм «мышечной помпы». Так же из-за влияния ИВЛ, анестетиков или кровопотери уменьшается системное давление. В данной ситуации кинетической энергии систолы может оказаться недостаточно, чтобы преодолеть сцепление форменных элементов крови друг с другом и с эндотелием сосудов и возникает возможность нарушения естественного механизма гидродинамической дезагрегации клеток крови, возникает микроциркуляторный стаз.

б) Гемореологические нарушения и венозные тромбозы

Возникновение агрегации эритроцитов возможно при замедлении скорости движения в венозном отделе кровообращения. Однако есть вероятность, что инерция движения крови по сосудам будет достаточно большой и форменные элементы крови испытают повышенную деформационную нагрузку. Из-за нее из эритроцитов происходит высвобождение АТФ — мощного индуктора тромбоцитарной агрегации. При низкой скорости сдвига

стимулируется адгезия молодых гранулоцитов к стенке венулы происходит образование необратимых агрегатов, которые могут составить клеточное ядро венозного тромба.

Активность фибринолиза будет влиять на дальнейшее развитие ситуации. Так как, между процессами образования и рассасывания тромба возникает неустойчивое равновесие. Известно, что употребление дезагрегантов и антикоагулянтов это высокоэффективный способ профилактики венозных тромбозов.

Неньютоновское поведение цельной крови определяется тем, что при агрегации крови возрастает ее вязкость. Это свойство цельной крови объясняется способностью эритроцитов к агрегации. Под агрегацией эритроцитов понимают процесс объединения или соединения красных кровяных элементов в одну систему. Таким образом, можно сказать, что агрегация эритроцитов – это их способность образовывать агрегаты разного размера и плотности в кровеносной системе.

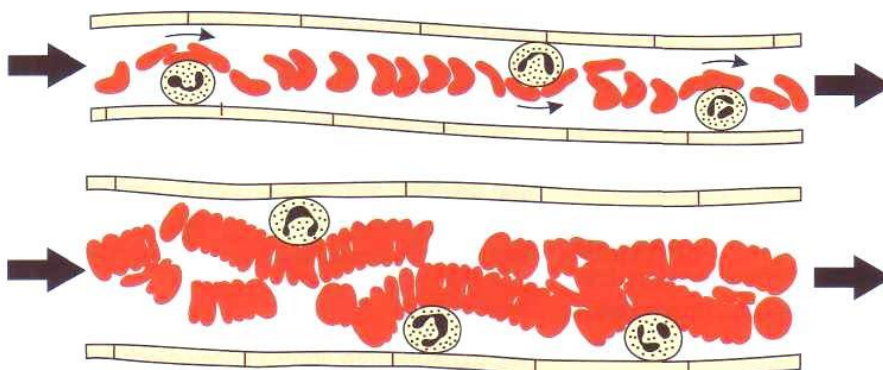


Рисунок 5. Кровоток в сосудах 1) нормальный; 2) замедленный

Процесс, который происходит при физиологической агрегации эритроцитов, является обратимым, так как в организме человека постоянно идет непрерывный процесс «агрегация – дезагрегация», и дезагрегация превалирует над агрегацией.

Таким образом, к факторам, влияющим на свойство эритроцитов образовывать агрегаты, относят гемодинамические, плазменные, электростатические, механические и др. [12].

1.3. Методики диагностики коагуляции крови

Все многообразие клинических тестов свёртывающей системы крови можно разделить на две группы:

- Глобальные (интегральные, общие) тесты.
- Локальные (специфические) тесты.

Глобальные тесты характеризуют результат работы всего каскада свёртывания. Они подходят для диагностики общего состояния свёртывающей системы крови и выраженности патологий, с одновременным учётом всех привходящих факторов влияний. Глобальные методы играют ключевую роль на первой стадии диагностики: они дают интегральную картину происходящих изменений в свёртывающей системе и позволяют предсказывать тенденцию к гиперкоагуляции или гипокоагуляции в целом. Локальные тесты характеризуют результат работы отдельных звеньев каскада свёртывающей системы крови, а также отдельных факторов свёртывания. Они незаменимы для возможного уточнения локализации патологии с точностью до фактора свёртывания. Для получения полной картины работы гемостаза у пациента врач должен иметь возможность выбирать, какой тест ему необходим.

Глобальные тесты:

- определение времени свёртывания цельной крови (метод Мас-Магро или Метод Моравица);
- тромбоэластография;
- тест генерации тромбина (тромбиновый потенциал, эндогенный тромбиновый потенциал);
- тромбодинамика.

Локальные тесты:

- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- тест протромбинового времени (или протромбиновый тест, МНО, ПВ);
- узкоспециализированные методы для выявления изменений в концентрации отдельных факторов.

Все методы, измеряющие промежуток времени с момента добавления реагента (активатора, запускающего процесс свёртывания) до формирования фибринового сгустка в исследуемой плазме, относятся к клоттинговым метода [13].

Метод Сухарева

Сам анализ не требует взятия крови из вены – проба забирается обычным способом из пальца. Проводится такой анализ для оценки состояния энзимов, содержащихся в крови. Данных о причинах, вызвавших нарушения, этот метод не дает. Анализ на время свертывания по Сухареву показывает способность организма эффективно защищать себя от потери крови в случае аварии, травмы или внутреннего кровотечения. Качество и скорость свертывания крови связано с функционированием эндокринной и нервной системы человека. Если анализ покажет существенные отклонения в результатах пробы, это даст основания подозревать неполадки в работе органов этих систем или наличие связанных с ними заболеваний. Этот анализ является составляющей частью коагулограммы, которая назначается для оценки гемостаза – общей картины свертываемости крови.

Для проведения анализа крови на время свертывания по Сухареву берется небольшое количество крови из пальца пациента, при этом первая капля удаляется, так как она может оказаться загрязненной. Остальная забранная кровь помещается в специальный аппарат Панченкова. Суть метода состоит в том, что кровь, помещенная в особый сосуд под названием «капилляр», ритмично наклоняется вправо и влево по очереди. При этом с помощью секундомера

засекается время, которое проходит с момента начала движения до образования сгустка крови. При этом кровь перестает передвигаться по капилляру. В норме показатели свертывания крови должны быть такими: Начало свертывания – от 30 секунд до 2 минут. Завершение процесса свертывания – от 3 до 5 минут.

По результатам проведенной пробы время свертывания по Сухареву может дать такие показатели:

- Нормальное время свертывания – у пациента нет явных признаков заболеваний, вызывающих нарушения коагуляции.
- Уменьшение времени свертывания – указывает на возможность осложнений в виде тромбоза и тромбоэмболии, так как кровь сворачивается слишком быстро и может привести к серьезным проблемам со здоровьем и даже к летальному исходу.
- Увеличение времени свертывания – показатель нарушения функции протромбинов, при котором возможны серьезные, даже угрожающие жизни больного кровотечения. Такая же картина возникает при приеме специальных препаратов для «разжижения» крови. Если такие средства больным используются постоянно по предписанию врача, при проведении забора крови об этом необходимо предупредить заранее.

Очень часто быстрая сворачиваемость крови – защитная реакция организма при большой кровопотере. Это может случаться после ранений или же при патологически обильных менструальных кровотечениях, после родов, аборт или обширных операций со значительной потерей крови. Также такое явление встречается у больных с ожогами больших площадей тела, с сепсисом (заражением крови) [14].

Метод по Ли-Уайту

Метод оценки показателей коагулограммы по Ли-Уайту представляет собой временной показатель скорости свертывания венозной крови в пробирке.

Цель данного анализа состоит в наиболее точном определении первой стадии гемостаза, а именно образования протромбиназы. Указанный показатель представляет огромную важность, так как зависит от таких факторов, как состояние сосудистой стенки, количество тромбоцитов и плазменных белков, правильное соотношение которых является ключевым звеном в организме здорового человека. Время свертывания крови по Ли-Уайту представлено следующими цифровыми показателями, которые непосредственно зависят от техники выполнения данного метода исследования: в обыкновенной стеклянной пробирке скорость свертывания в норме колеблется от 4 до 7 минут, силиконовая пробирка, в силу своих физических свойств, предоставляет такие показатели времени, как 15-25 минут включительно.

Техника определения свертываемости крови по Ли-Уайту довольно проста и доступна каждой лаборатории. Для данного анализа необходимо произвести забор 3 мл венозной крови (по 1 мл на каждую из трех, заранее подогретых на водяной бане при температуре 37 градусов, стеклянных пробирок). Затем пробирки необходимо установить в специальный штатив, в наклоненном на 50 градусов положении и, при помощи секундомера, правильно и точно подсчитать время, за которое кровь полностью свернется. Время свертывания крови считается завершенным, когда кровь перестанет вытекать при наклоне пробирок. Важно помнить, что свертывание крови начинается уже с того момента, как игла покинет вену после забора крови, поэтому стоит предварительно подготовить секундомер и начать подсчет как можно скорее. Обозначив границы нормального времени свертывания крови, важно уделить внимание патологическим отклонениям от должествующих величин, так как даже незначительные нарушения в системе гемостаза могут указывать на весьма серьезные и опасные заболевания [15].

Тромбоэластография

Тромбоэластография (ТЭГ) - один из первых методов комплексной оценки гемостаза. Тромбоэластография была предложена еще в 1948 г.

Гартертом и до настоящего времени остается единственным методом, который качественно и полу-количественно позволяет охарактеризовать процесс образования сгустка, его механические характеристики, плотность, стабильность и процесс фибринолиза. В настоящее время метод усовершенствован, он позволяет количественно оценить перечисленные параметры. Модификацию метода с использованием компьютерного анализа данных можно назвать тромбоэластометрией (ТЭМ). ТЭГ и ТЭМ могут быть использованы для исследования цельной крови, цельной крови с антикоагулянтами, богатой и бедной тромбоцитами плазмы с цитратом в качестве антикоагулянта.

Принцип ТЭГ: исследуемый образец помещается между двумя поверхностями, на одну из которых подаются вращательно-колебательные движения, а другая соединена с устройством, принимающим и фиксирующим колебания. После добавления в образец активатора свертывания крови начинается образование сгустка. По мере полимеризации фибрина колебания с одной поверхности начинают передаваться на другую и регистрироваться. Получающаяся кривая зависимости амплитуды колебаний от времени характеризует процесс свертывания крови, а позже фибринолиза [16].

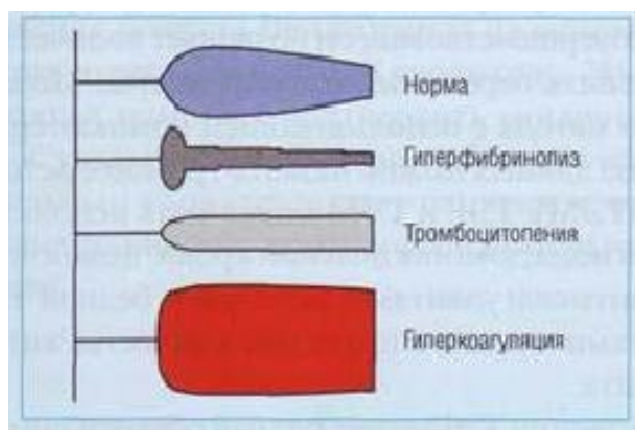


Рисунок 6. Типичные примеры изменённых ТЭГ

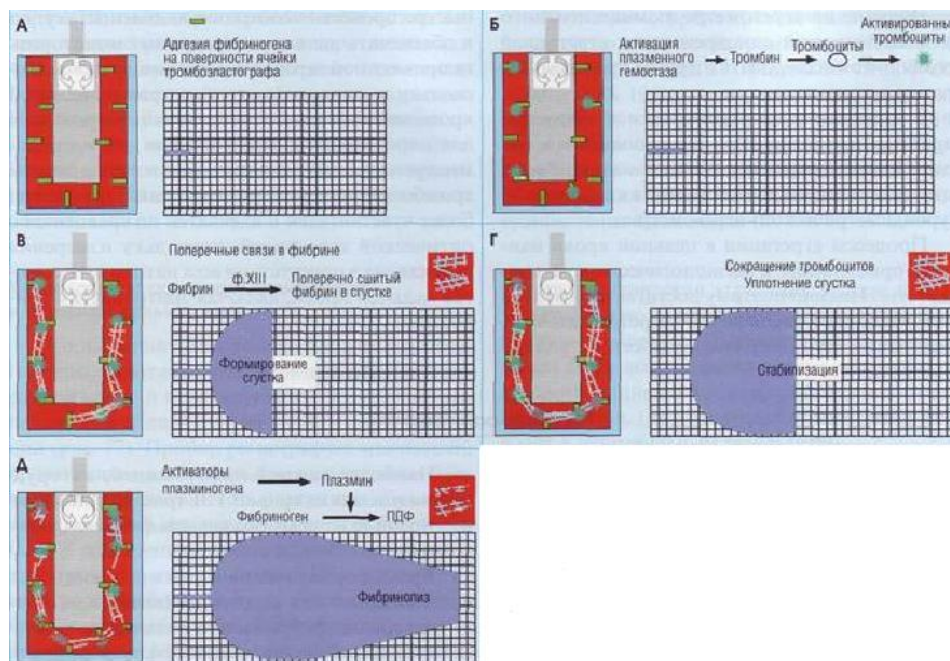


Рисунок 7. Последовательные этапы формирования сгустка крови



Рисунок 8. Тромбоэластограмма

Наиболее важной информацией, которую можно извлечь из кривой ТЭГ является:

- Время до начала образования фибрина (г-время).
- Время формирования сгустка (к-время).
- Максимальная амплитуда (зависит от концентрации фибриногена, количества и качества тромбоцитов, взаимодействия фибрина и тромбоцитов в сгустке).
- Время лизиса тромба.

Метод позволяет исследовать как спонтанную коагуляцию, так и индуцированную активаторами. Применение различных активаторов и реактивов позволяет достичь разных диагностических целей. В качестве дополнительных реактивов могут использоваться гепарин, фибринолитики или их ингибиторы. Наряду с изменениями, вызываемыми лекарственными препаратами, ТЭГ позволяет идентифицировать тромбоцитопатии, гиперкоагуляцию и другие нарушения.

В настоящее время разработаны достаточно компактные тромбоэластографы, которые можно размещать на каталке около постели больного и оценивать процесс гемостаза немедленно после взятия крови, что существенно уменьшает влияние преаналитических факторов.

Тромбодинамика

Тест тромбодинамика – это глобальный тест, визуализирующий процесс свёртывания, и высокочувствительный как к прокоагулянтным, так и к гипокоагулянтным изменениям в свёртывающей системе крови [17].

Ключевые преимущества теста Тромбодинамика:

- Диагностика свёртывающей системы крови проводится в условиях, моделирующих физиологию свёртывания *in vivo*.
- Наглядная интерпретация результатов теста, позволяющая легко определить реальное состояние системы свертывания и эффект терапии.
- Визуализация позволяет “заглянуть внутрь” процесса свёртывания.

Технология: свёртывание плазмы крови запускается в тонкой прозрачной кювете с помощью специального покрытия (тканевого фактора), которое нанесено на торец вставки-активатора. Процесс формирования фибринового сгустка в тесте Тромбодинамика регистрирует цифровая фотокамера [17].

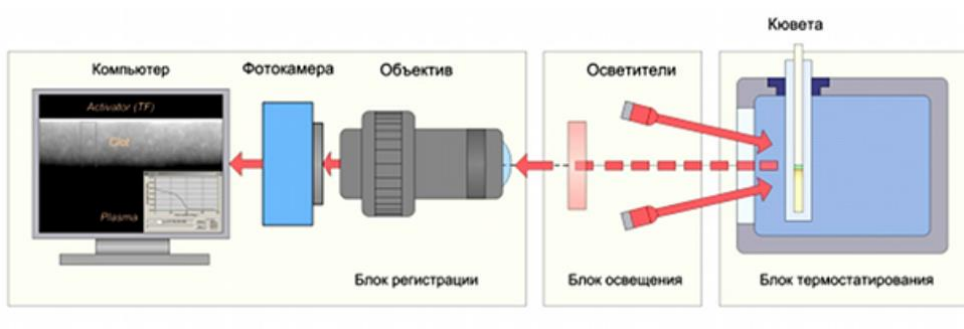


Рисунок 9. Оборудование

Программное обеспечение автоматически обрабатывает полученную серию изображений и рассчитывает параметры теста, которые качественно и количественно характеризуют состояние свёртывающей системы крови, а том числе вклад отдельных фаз свёртывания.

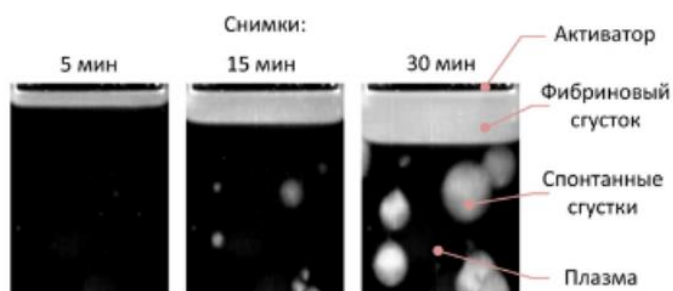


Рисунок 10. Снимки растущего фибринового сгустка



Рисунок 11. График зависимости размера сгустка и площади спонтанных сгустков от времени

Tlag Лаг-тайм - время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы с активатором.

V Скорость роста сгустка – характеризует центральную фазу формирования сгустка-распространения свёртывания.

Tsp Время проявления спонтанных сгустков – характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы [17].

1.4. Методика, на которых основана работа приборов

Есть множество приборов, в наше время, позволяющих проводить анализ крови на свёртываемость, но методов на которых они основаны не так уж и много.

1. Импедансный метод

Цельная кровь, разведенная кровь, плазма, обогащенная тромбоцитами, отмытые тромбоциты, отмытые лейкоциты – все эти образцы могут быть измерены с помощью импедансной технологии. Корпорация "Хроно-лог" обладает патентом на применение этого метода. Регистрируются микротоки, протекающие в специальном электродном блоке, при погружении его в различные образцы. При этом измеряется изменение импеданса системы электродов. Увеличение импеданса прямо пропорциональна тромбоцитарной массе, осажденной на специальный электродный блок. Кинетика импеданса позволяет количественно судить о кинетике процесса агрегации. Первоначальный контакт электродов с образцом приводит к образованию на них монослоя тромбоцитов. Затем при добавлении агонистов и других активных агентов происходит постепенная агрегация тромбоцитов на электродах, которая и приводит к характерным изменениям электрических свойств системы. Возможности и преимущества метода измерения из цельной крови. Отказ от трудоемкого и длительного процесса приготовления плазмы обогащенной и обедненной тромбоцитами. Метод позволяет быстро и точно идентифицировать пациентов с предрасположенностью к тромбозам или кровотечениям. Метод позволяет провести надежный скрининг функции тромбоцитов в цельной крови

непосредственно перед хирургической операцией, что невозможно при работе с плазмой.

Методом электронного импеданса можно проводить измерения агрегации даже там, где оптическая агрегация — это сделать не может — в гемолизированных, иктеричных и липемичных образцах. В образцах, где повышенная турбидность интерферирует с процессами агрегации, оптическая (классическая) агрегометрия не может точно определить параметры агрегации, что приводит к неправильным результатам. Также к неправильным результатам оптическая агрегометрия приводит для пациентов с синдромом гигантских тромбоцитов, где должна учитываться потеря тромбоцитов при центрифугировании. И в этом случае импедансная агрегометрия может быть успешно использована. Пациентов, клиническая история которых предполагает геморрагические нарушения, очень часто исследуют на наличие нарушений системы свертывания. Проверка дисфункции тромбоцитов зачастую не проводится, так как оптическая агрегометрия требует больших затрат и при этом может не дать однозначного ответа. Теперь, из цельной крови, и за время меньшее, чем требуется обычно для приготовления плазмы для коагулограммы, можно определить большинство видов дисфункции тромбоцитов: болезнь Виллебранда, дефекты секреции, дефицит накопления, дефекты рецепторов мембраны и другое. Для выявления болезни Виллебранда, например, ристоцитин-агрегация на основе цельной крови импедансным методом намного более надежна чем длительный процесс измерения vW кофактора на фиксированных тромбоцитах. Высокочувствительный импедансный метод позволяет очень быстро и точно провести скрининг пациентов из этой группы риска. Поскольку импедансная агрегометрия на цельной крови является наиболее адекватным средством для определения гиперагрегации этот метод рекомендуется для исследования пациентов с риском тромбоэмболических осложнений. Этот метод более чувствителен и адекватен по сравнению с оптической агрегацией, поскольку измерения происходят в присутствии всех активных элементов цельной крови, включая эритроциты и

лейкоциты. Сосудорасширяющий и антитромботический препарат Dipyridamole значительно ингибирует агрегацию в цельной крови. Это ингибирование не проявляется, однако в плазме, обогащенной тромбоцитами. Взаимодействие между тромбоцитами и эритроцитами играет важную роль в антитромбоцитарном действии этого препарата и его аналогов. Это взаимодействие невозможно адекватно оценить, проводя обычную оптическую агрегометрию на плазме. Антагонист рецептора GP IIb/IIIa препарат Abciximab (ReoPro™) ингибирует тромбоцитарную функцию, предотвращая связывание фибриногена и фактора Виллебранда к тромбоцитам. Импедансная агрегометрия на цельной крови более точно отслеживает процесс блокады рецепторов, позволяя измерить эффект от действия препаратов типа Abciximab быстрее и точнее, чем классическая турбидиметрическая (оптическая) агрегация. У пациентов с предрасположенностью к тромбозу обычно обнаруживается гиперактивность тромбоцитов. Агрегометры на цельной крови позволяют не только четко определить, где терапия по ингибированию такой гиперфункции необходима, но и быстро проводить мониторинг проводимой терапии, что позволяет своевременно корректировать терапию [18].

Результаты измерений так называемые коагулограммы выглядят следующим образом. Кривые изменения импеданса для сворачивающейся и несворачивающейся крови представлены на рисунке 12.

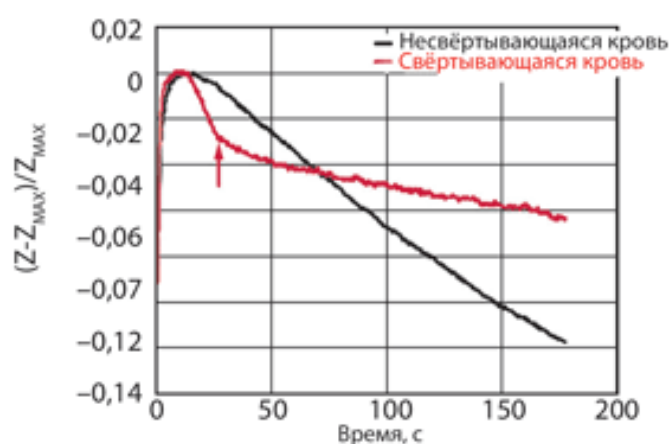


Рисунок 12. Сравнение кривых изменения импеданса для свёртывающегося и несвёртывающегося образцов крови

Стрелкой показан момент времени, в который произошло свёртывание образца крови.

На рисунке показаны кривые изменения импеданса в случаях, когда свёртывание крови замедлено с помощью гепарина. Стрелками показаны моменты свёртывания для разных образцов крови. [19]

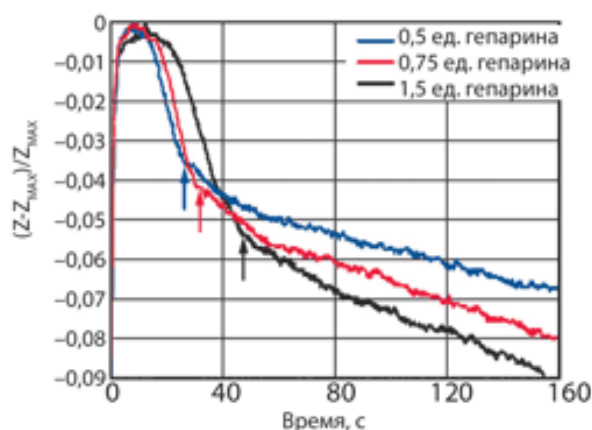


Рисунок 13. Сравнение кривых изменения импеданса для образцов крови с разным временем свёртывания

2. Оптический метод

В нефелометрическом и турбидиметрическом анализе используется явление рассеяния света твердыми частицами, находящимися в растворе во взвешенном состоянии.

Пробу освещают потоком света с интенсивностью I_0 , а затем, так же как в молекулярной абсорбционной спектроскопии, измеряют интенсивность прошедшего излучения I_t или определяют интенсивность излучения, рассеянного под определенным углом (например, I_{90} при 90°). С ростом числа частиц суспензии отношение I_t/I_0 уменьшается, а отношения вида I_{90}/I_0 увеличиваются, во всяком случае, до умеренных концентраций. Для очень разбавленных суспензий измерение под углом гораздо чувствительнее, чем измерения, когда источник и приемник излучения находятся на одной линии, поскольку при этом можно наблюдать слабый рассеянный свет на темном фоне.

Метод, в котором используют интенсивность прошедшего света I_t , называют турбидиметрией. Примером такого метода может послужить прибор Elit Pro. При турбидиметрических измерениях величина, называемая мутностью, соответствует оптической плотности и может быть определена из соотношения, аналогичного основному закону светопоглощения: $S = \lg (I_0/I) = k b N$, где S – мутность; k – коэффициент пропорциональности, называемый коэффициентом мутности; b – длина пути; N – число рассеивающих частиц в единице объема.

Для турбидиметрических измерений можно использовать любой фотометр или спектрофотометр. Если растворитель и рассеивающие частицы бесцветны, максимальная чувствительность достигается при использовании излучения голубой или ближней ультрафиолетовой области. Для окрашенных систем оптимальную длину волны необходимо подбирать экспериментально.

А метод с измерением под углом 90° (или каким-либо другим) называется нефелометрией. Используемое в нефелометрии расчетное соотношение следующее: $I = K_a c I_0$, где K_a – эмпирическая константа системы (a – угол, под которым проводят измерения); c – концентрация. Примером такого коагулометра может послужить прибор Sysmex.

Конструкции приборов для нефелометрических и люминесцентных измерений идентичны, поэтому любой флуориметр можно использовать в качестве нефелометра. Поскольку длина волны при рассеянии не изменяется, необходимость во втором монохроматоре или светофилтре отпадает, но если они имеются в приборе, то их следует настроить на длину волны падающего света. Многие серийные флуориметры снабжены специальными приспособлениями для нефелометрических измерений.

Применение методов, основанных на измерении рассеяния света, достаточно ограничено, прежде всего потому, что на измеряемый сигнал сильно влияет размер частиц. Поэтому необходимо строгое соблюдение идентичности условий построения градуировочного графика и анализа исследуемого раствора. Можно сказать, что и нефелометрия, и турбидиметрия могут быть полезными

для селективных аналитических реакций, в результате которых образуется твердое соединение [20].

Плюсы данного метода:

- Не требуются дополнительные элементы (шарики или мешалки).
- Простота анализа.
- Высокая чувствительность.

Минусы:

- Гемолиз, липемия и иктеричность проб могут влиять на результат анализа.
- Исследуется только плазма.

3. Механический метод

На примере прибора STA Compact, который осуществляет измерение коагуляции, основанный на определении возрастания вязкости тестируемой плазмы, рассмотрим принцип механического метода. Увеличение вязкости измеряется при помощи шарика из нержавеющей стали, совершающего маятниковые колебания по двум вогнутым направляющим, расположенным на дне кюветы с тестируемой плазмой [21].

Постоянные маятниковые колебания шарика возникают под действием электромагнитного поля на противоположных сторонах кюветы, создаваемого двумя независимыми соленоидами. Интенсивность электрического поля может быть изменена в зависимости от того, какой тест осуществляется.

При постоянной вязкости плазмы, естественно, амплитуда колебаний шарика не изменяется.

Тем не менее, как только начинается процесс коагуляции плазмы, вязкость начинает возрастать, что приводит к изменениям в движении шарика. При увеличении вязкости, амплитуда колебаний шарика уменьшается. Для определения времени коагуляции используется алгоритм, в основе которого лежит изменение амплитуды колебания.

Так же ещё существует множество вариантов механического вращения или перемещения шарика.

- Вращение кюветы под углом от 6 до 15 градусов.
- Остановка шарика в круглой кювете при вращении магнита снизу измерительной ячейки.
- Остановка шарика в круглой кювете при вращении магнитного поля сбоку измерительной ячейки и т.д.

Преимуществами такого метода является:

- Малое влияние гемолиза, липемии и иктеричности проб на результат.
- Точность в случаи соблюдения геометрии.
- Перемешивание пробы во время анализа.

Недостатками считаются:

- Шарика покрыты маслом, что бы не ржавели, а как это влияет на результат неизвестно.
- Плохо измеряет низкие концентрации
- Очень дорогие кюветы.

1.5. Принцип работы приборов

1. Видео регистрационные приборы

Видео регистрирующее устройство [22] предназначено для определения скорости свертываемости, как цельной крови, так и ее плазмы, получаемой путем центрифугирования крови. Оно содержит термостатируемую, при помощи электронного термостата 1, камеру 2, заполненную прозрачной жидкостью. Внутри камеры 2 размещен укрепленный, на ее корпусе, держатель 3 с размещенной в нем кюветой 4, в канал 5 которой налита плазма 6, в которую

помещена вставка 7 с нанесенным на ее нижнем торце веществом 8, способствующем свертыванию. Термостатируемая камера снабжена прозрачным стеклянным окном 9, через которое одним или несколькими светодиодами 10 освещают сгусток плазмы, образующийся вокруг нижнего торца вставки 7. Изображение этого растущего сгустка фиксируется цифровой фотокамерой 11, снабженной объективом 12. Цифровая камера электрически связана с компьютером 13, связанным с блоком синхронизации, и снабжена электромеханической шторкой 14, также электрически связанной с блоком синхронизации 15, который управляет светодиодами 10 и шторкой 14. Для того чтобы под вставкой 7 не скапливались пузырьки воздуха, кювета 3 наклонена под углом 20-40° к вертикали.

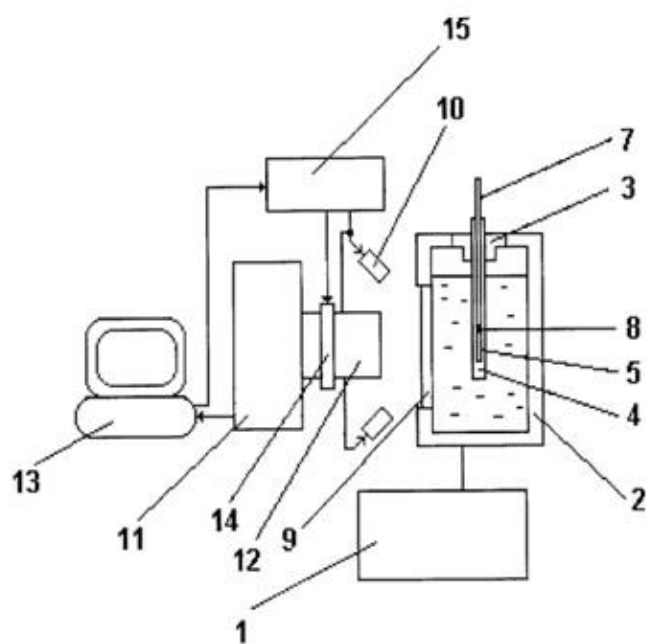


Рисунок 14. Прибор для анализа свёртываемости крови

Рассмотренное видео регистрирующее устройство позволяет с высокой производительностью осуществлять исследования большого количества проб плазмы крови, однако при этом оно обладает рядом существенных недостатков, главным из которых является то, что данное исследование проводится в гомогенной системе с постоянным перемешиванием.

2. Импедансные приборы

Устройство, представленное в [23], для измерения параметров свертывания крови и в частности протромбинового времени, работает на основе импедансного метода. Принцип работы заключается в изменении сопротивления между электродами, расположенными в зоне размещения пробы крови и является нелинейной функцией по времени. При этом момент свертывания определяется по характерному изменению сопротивления между электродами. Для этого измеренная функция изменения сопротивления образца дважды дифференцируется по времени, и момент скачкообразного изменения второй производной этой функции признается за момент свертывания крови.

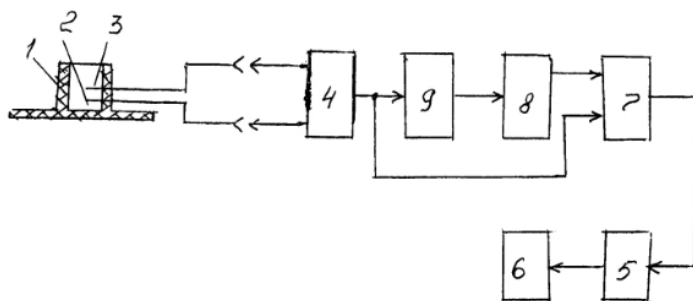


Рисунок 15. Устройство прибора импедансного типа

Высокая точность измерения с одновременной простотой устройства является безусловным достоинством.

3. Оптомеханические приборы

Оптомеханические устройства использующие оптические методы регистрации информационного сигнала так же используют для определения скорости свертываемости крови. Подробный принцип работы одного из подобных устройств описан в [24]. Принцип работы заключается в следующем, пробу помещают в кювету, освещают источником оптического излучения с последующей регистрацией прошедшего через кювету с пробой излучения. В пробу при перемешивании с использованием магнитной мешалки вносят порцию стартового реактива и регистрируют последовательно изменения оптической плотности пробы при внесении

порции стартового реактива и при появлении в пробе фибрина. По зарегистрированным значениям рассчитывают время свертываемости.

Дно используемой кюветы в центральной части содержит углубление с круговым сечением параллельно основанию кюветы. Поверхность углубления выполнена сферической. В качестве перемешивающего элемента магнитной мешалки используют два шарика, соприкасающиеся друг с другом и выполненные из ферромагнитного материала.

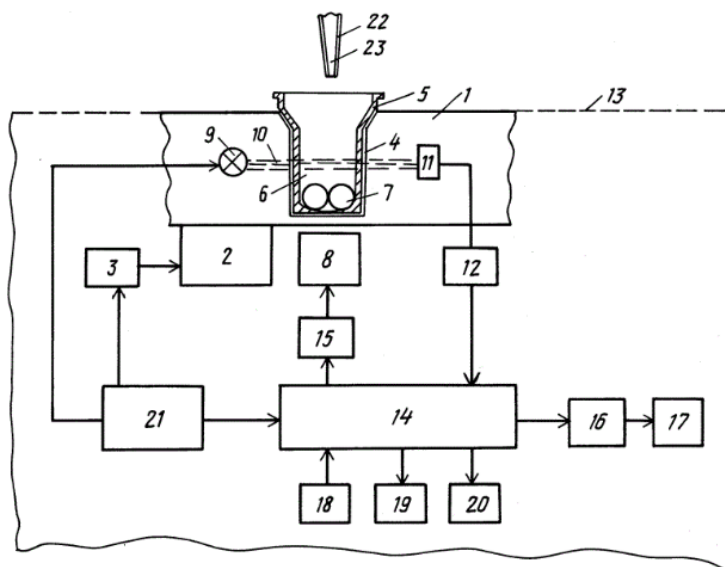


Рисунок 16. Приспособление для анализа плазмы крови на свёртываемость оптико-механическим методом

Глава 2. Объект и методы исследования

Для разработки новой методики анализа цельной крови на свёртываемость были использованы физико-химические свойства крови, которые определяются её вязкостью.

Для регистрации изменения свойств крови в процессе свертывания был выбран метод фотометрирования капельных образцов при создании механических колебаний в образцах биологической жидкости.

Фотометрический метод основан на избирательном поглощении и рассеянии светового потока исследуемым образцом в процессе изменения физико-механических свойств. В преобладающем большинстве приборов для исследования крови используются большие объемы крови порядка 1 мл и более, что говорит о конструктивных особенностях фотометрических кювет для исследования. Актуальной является задача разработки устройств с использованием малых объемов крови. На основе этого можно утверждать, что является перспективной методикой проведения исследований на основе использования капельных образцов, которая была успешно использована и при изучении процесса свёртывания цельной крови.

2.1. Применение капельной методики

Использование капельной методики в медицинских клинико-диагностических исследованиях, наиболее интересны аспекты рассмотрения капельного образца в качестве детектора, реагирующего изменением своих параметров (размер, форма, время образования, растекания, т.д.) на изменение физических и химических свойств среды, из которой сформирован капельный образец.

Метод фотометрирования капельного образца заключается в следующем: пробу анализируемой крови с помощью автоматической пипетки-дозатора располагают на прозрачную горизонтальную кювету в виде лежащей капли, освещают снизу падающим перпендикулярно основанию капли световым потоком диаметром 1-1,5 мм и в течение заданного интервала времени

регистрируют изменение величины интенсивности светового потока, прошедшего через каплю крови в ее центральной осевой области.

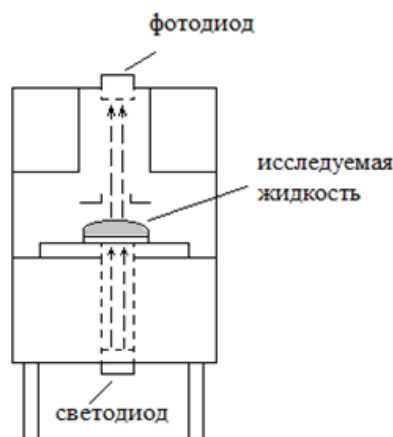


Рисунок 17. Схема реализации метода фотометрирования капельной пробы

Интенсивность светового потока, попадающего на фотоприемник, определяется оптическими свойствами просвечиваемого образца и меняется с течением времени в зависимости от процессов, протекающих в капельной пробе.

Преимуществами данной конструкции является простота в исполнении, нет сложностей в очистке кювет, на которых располагаются капельные образцы, использование малых объемов исследуемой жидкости. Возможна реализация многоканальной системы исследования, позволяющей увеличить количество проводимых анализов или реализовать методики, где необходимы сравнительные исследования между несколькими образцами. Дополнительная информация о составе среды и процессах в капле может быть получена на основе анализа рассеивающих свойств капельных образцов. Возможен спектральный анализ. Полностью исключено воздействие измерительной системы на исследуемый процесс.

2.2. Используемый прибор

Сотрудниками и студентами кафедры ПМЭ был разработан прибор, который предназначен для исследования процессов протекающих в капельных образцах, за счёт оценки изменений фотометрических свойств исследуемого образца.

Главным измерительным элементом комплекса является приёмник излучения (ПИ), фиксирующий прошедший свет через исследуемый образец от источника излучения (ИИ) преобразуя его в электрический сигнал, который передаётся в блок усиления (УС), где в зависимости от оптической плотности биологической жидкости можно выбирать необходимый коэффициент усиления усилителя, после в блок сопряжения (БС) и в конечном итоге в ПК, где подвергается автоматической обработке в программе LabView.

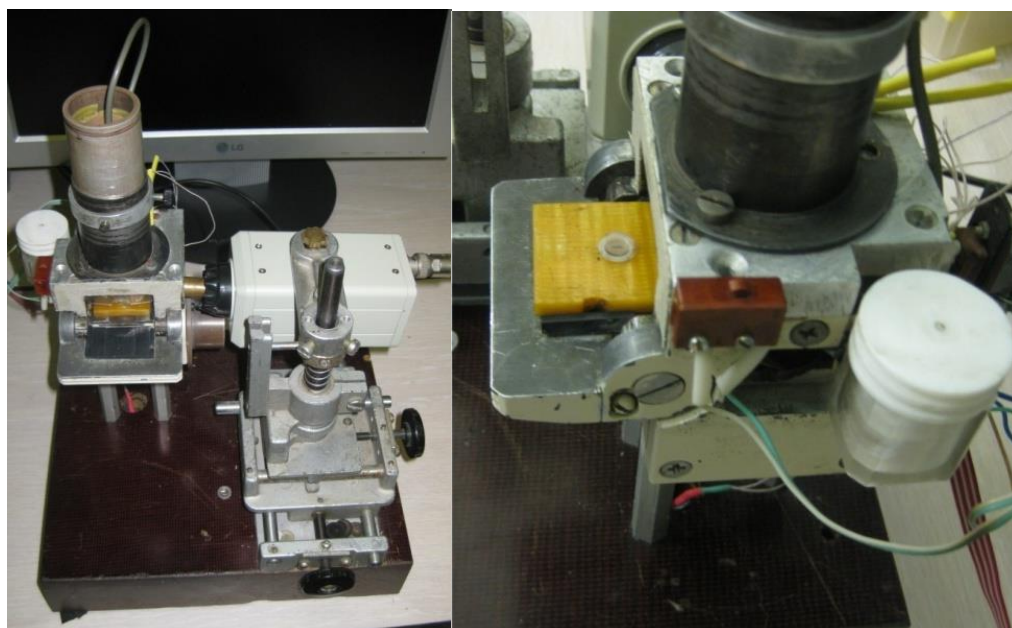


Рисунок 18. Общий вид прибора и измерительной камеры
На рисунке представлена принципиальная схема прибора.

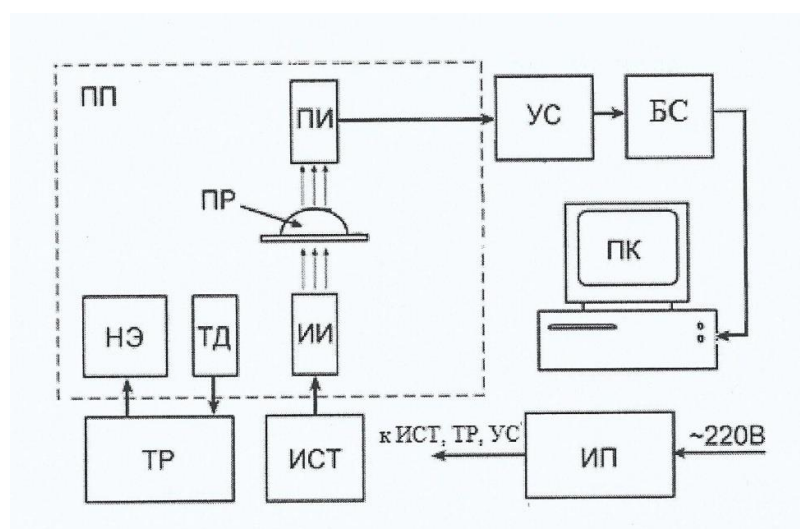


Рисунок 19. Структурно-измерительная схема прибора

ПП – первичный преобразователь, ИИ – источник излучения, ПИ – приемник излучения, ПР – исследуемая проба, ТД – термодатчик, НЭ – нагревательный элемент, ПК – персональный компьютер, ИСТ – источник стабильного тока, БС – блок сопряжения, ИП – источник питания.

В боковой стенке измерительной камеры, встроен объектив видеокамеры, расположенный на одной горизонтальной оси с лежащей каплей исследуемой пробы и сфокусирован на ней. Видеокамера подключена к персональному компьютеру. Канал видеонаблюдения позволяет фиксировать и оценивать геометрические параметры профиля капельной пробы.

Также в камере первичного преобразователя размещены термодатчик, нагревательный элемент, которые соединены с блоком терморегуляции, подключенным к источнику питания и испаритель воды. Испарение воды происходит с поверхности гигроскопичного материала, наклеенного на внутреннюю поверхность измерительной камеры, нижний край которого опущен в канал с водой, имеющий внешний сосуд для его заправки. Создаваемая испарителем воды атмосфера насыщенного пара уменьшает испарение и высыхание капельных проб. Нагревательный элемент обеспечивает поддержание заданной температуры окружающей среды в диапазоне от +10 до +37⁰С, на уровне $\pm 0,2^0$ С. Задание определенной температуры имеет большое значение для оптимальных условий протекания процессов в пробах и стабилизации параметров источника и приемника излучения.

В камеру на кювету вводится точно дозированная капля исследуемой биологической жидкости с помощью механической пипетки-дозатора переменного объёма. В результате испарения дистиллированной воды с поверхности гигроскопического материала, в рабочем объеме камеры создается атмосфера насыщенного пара, что устраняет высыхание исследуемых проб.

Путем перемещения по вертикали приемник устанавливается на необходимом расстоянии от пробы, чтобы избежать прилипания капли. Вращением диска с диафрагмирующими отверстиями устанавливается

необходимый диаметр потока зондирующего светового излучения от источника излучения.

Принцип действия прибора основан на регистрации изменения оптических свойств исследуемого образца, помещённого на пластину из гидрофобного, прозрачного материала. От источника оптического излучения проходит свет через исследуемый образец и попадает на приёмник, которые расположены соосно.

2.3. Измерение вязкости капельных образцов в процессе свертывания крови

Для изучения изменения величины вязкости образца крови в процессе коагуляции необходимо создать колебания капельного образца. Для этого была разработана колебательная платформа, на которой размещался капельный образец. Колебательная платформа в свою очередь подключена к генератору сигналов специальной формы Г6-27 и помещена в камеру первичного преобразования. Генератор сигналов специальной формы выдаёт сигнал синусоидальной формы с заданной нами частотой и амплитудой.



Рисунок 20. Генератор Г6-27

Требования к колебательной платформе:

- Малые размеры;
- Обеспечить отсутствие растекания образца, в процессе вибрации;

- Частота и сила колебания кюветы должны обеспечивать необходимую амплитуду и скорость деформации капли.

Для создания системы сдвиговых деформаций (колебательной платформы) был использован электромагнитный блок фокусировки, применяемый в оптических записывающих устройствах (CD-ROM, DVD-ROM). Габариты данного устройства позволяют поместить его в камеру первичного преобразователя для фотометрических исследований [25].

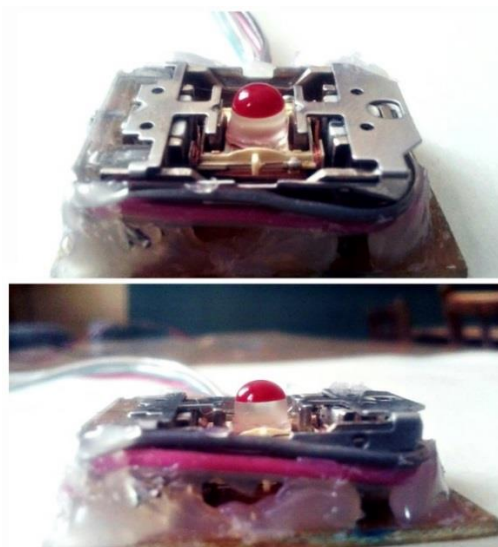


Рисунок 21. Лабораторный макет системы сдвиговых деформаций

При подведении переменного напряжения к обмоткам электромагнитов, возможны колебания кюветы с образцом в горизонтальной и вертикальной плоскости. После подготовки пробы к исследованию и размещения ее на кювете данная система помещается в фотометрический прибор, подается питание к механизму, создающему изменение физико-механических свойств крови, полученная жидкость параллельно просвечивается и полученный сигнал записывается на ПК. Все вычисления, вывод графиков и запись параметров исследований выполняет персональный компьютер (ПК), который использует специализированную компьютерную программу, написанную в среде LabView.

Глава 5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

5.1. Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Потенциальными потребителями результатов исследования являются поликлиники, медико-диагностические центры, медицинские лаборатории.

Целью работы является разработка и создание стационарного коагулометра, который улучшит показатели анализа крови на свёртываемость и уменьшит затрачиваемое время на получение результатов.

В результате анализа потенциальных потребителей, результатов разработок, рассмотрен целевой рынок и проведено его сегментирование. Определены основные критерии сегментирования.

Исходя из данных, представленных на карте сегментирования рынка производства и использования коагулометров, можно сделать вывод, что основные потребители заняты в медицинской промышленности.

Таблица 6. Карта сегментирования рынка

	Вид применения		
	Предоперационный скрининг	Контроль приёма лекарств	Экспресс-диагностика
Научно – исследовательские центры			
Медицинские центры			
Физические лица			

	Сегмент не освоен или информация не найдена
	Сегмент освоен слабо
	Сегмент освоен

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Поскольку рынок пребывает в постоянном движении, необходимо систематически производить детальный анализ конкурирующих разработок. Проведение анализа помогает вносить коррективы в научное исследование для успешного противостояния конкурентным разработкам. Для проведения данного анализа необходимо обладать всей имеющейся информацией о разработках конкурентов, такой как: технические характеристики разработки, конкурентоспособность разработки, уровень завершенности научного исследования, уровень проникновения на рынок и т.д.

Проводить анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения удобно с помощью оценочной карты (таблица 1.2). Это необходимо для оценки сравнительной эффективности научной разработки и определения направления ее будущего повышения.

Критерии для сравнения и оценки ресурсоэффективности и ресурсосбережения, приведенные в таблице 1.2, подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации [29].

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (1.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Φ – разрабатываемый коагулометр, K1 – анализатор гемостаза STA Compact автоматический, K2 – оптический агрегометр компании Chrono-log.

Таблица 7. Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений(разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
1	2	3	4	5	6	7	8
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Повышение производительности труда пользователя	0,02	5	4	3	0,1	0,08	0,06
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,2	4	5	3	0,8	1	0,6
3. Надежность	0,15	3	2	3	0,45	0,3	0,45
4. Уровень шума	0,05	4	4	4	0,2	0,2	0,2
5. Безопасность	0,1	5	4	4	0,5	0,4	0,4
6. Простота эксплуатации	0,1	5	2	3	0,5	0,2	0,3
7. Качество интеллектуального интерфейса	0,05	5	2	3	0,25	0,1	0,15
8.Массогабаритные параметры устройства	0,05	5	2	4	0,25	0,1	0,2
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,1	3	4	4	0,3	0,4	0,4
2. Уровень проникновения на рынок	0,05	2	3	4	0,1	0,15	0,2
3. Цена	0, 1	4	3	4	0,4	0,3	0,4
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0,03	5	5	5	0,15	0,15	0,15
Итого	1	50	40	45	4	3,38	3,51

Исходя из результатов анализа, можно сделать вывод, что разрабатываемый портативный коагулометр достаточно конкурентно способен, так как превосходит сравниваемые приборы по многим параметрам. Среди них: простота эксплуатации, качество интеллектуального интерфейса и массогабаритный параметр.

В дальнейшем, для удержания продукта на рынке, необходимо совершенствовать удобство в эксплуатации и надёжность прибора.

5.1.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ — представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для анализа сильных и слабых сторон проекта, а также возможностей и угроз со стороны внешней окружающей среды.

Таблица 8. Интерактивная матрица проекта: сильные стороны и возможности

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	0	+	-	+	-
	B2	+	+	+	-	+
	B3	+	+	+	+	+
	B4	-	-	0	0	-
	B5	0	0	+	-	-

Анализ интерактивных таблиц представляется в виде записи сильных сторон и возможностей, или слабых сторон и возможностей и т.д. В случае, когда две или более возможности сильно коррелируют с одними и теми же сильными сторонами, с большой вероятностью можно говорить об их единой природе [29].

Сильно коррелирующие сильные стороны и возможности:

- B2B3C1C2;
- B2B3C3C4;
- B1B3C2C4;
- B3B5C3C4;
- B2B5C3.

Таблица 9. Интерактивная матрица проекта: сильные стороны и угрозы

Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	Y1	-	+	-	-	+
	Y2	-	-	+	+	-
	Y3	+	+	-	-	-
	Y4	+	+	-	-	-
	Y5	-	+	-	-	+

Сильно коррелирующие сильные стороны и угрозы:

- Y3Y4C1C4;
- Y1Y3C2;
- Y4 Y5C2;
- Y1Y5C5.

Таблица 10. Интерактивная матрица проекта: слабые стороны и возможности

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	B1	+	-	-	-	+
	B2	-	-	+	-	-
	B3	+	0	-	-	-
	B4	-	0	0	-	-
	B5	-	+	0	0	-

Сильно коррелирующие слабые стороны и возможности:

- В1В3Сл1.

Таблица 11. Интерактивная матрица проекта: слабые стороны и угрозы

Слабые стороны проекта						
Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	У1	-	0	-	-	-
	У2	+	-	-	+	+
	У3	-	-	+	+	-
	У4	-	-	-	0	+
	У5	-	-	-	-	-

Сильно коррелирующие слабые стороны и угрозы:

- У2 У3Сл4;

- У2 У4Сл5.

Составив и проанализировав интерактивную матрицу проекта, составим итоговую матрицу SWOT-анализа.

Таблица 12. Полная матрица SWOT

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Высокая точность прибора за счёт анализа цельной крови.</p> <p>С2. Быстрота получения результатов анализа из-за использования новой методики.</p> <p>С3. Простота использования.</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Нестабильность работы прибора.</p> <p>Сл2. Отсутствие возможности анализировать различные образцы.</p> <p>Сл3. Различающиеся внешние условия при сборе статистических данных.</p>
--	---	--

	<p>С4. Высокая мобильность прибора.</p> <p>С5. Использование меньшего количества ресурсов для анализа.</p>	<p>Сл4. Сложность обработки полученных данных.</p> <p>Сл5. Отсутствие бюджетного финансирования.</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ.</p> <p>В2. Получение анализа крови на свёртываемость в любом месте.</p> <p>В3. Появление дополнительного спроса на новый продукт.</p> <p>В4. Снижение таможенных пошлин на сырье и материалы, используемые при научных исследованиях.</p> <p>В5. Повышение стоимости конкурентных разработок</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Использование инновационной инфраструктуры ТПУ является основной возможностью для реализации мобильного прибора. - Получение анализа крови на свёртываемость в любом месте обуславливается, высокой точностью, быстротой получения результатов анализа, простотой использования и использованием меньшего количества ресурсов. - Поскольку основные электронные компоненты в разработке коагулометра являются импортными, снижение таможенных пошлин позволяет использовать их в большем количестве. - Экономичность прибора только укрепит его позиции на рынке в случае повышения стоимости конкурентных разработок, снижения таможенных пошлин. 	<ul style="list-style-type: none"> - Эффективное использование инновационной инфраструктуры ТПУ позволит иметь больше возможностей в анализе различных образцов. - В случае появления дополнительного спроса на новый прибор, разрабатываемый коагулометр будет проигрывать остальным в виду отсутствия стабильности работы и нестабильности проведения анализа. - Отсутствие бюджетного финансирования затрудняет использование инфраструктур площадок, не входящих в ТПУ.
<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства.</p> <p>У2. Удорожание импортных электронных компонентов в связи с нестабильной ситуацией на валютном рынке.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - В случае удорожания импортных электронных компонентов прибор будет проигрывать в стоимости. - Приборы компаний-конкурентов проигрывают в мобильности прибора в любом случае. - Появление новых методик может привести к меньшей 	<ul style="list-style-type: none"> - Удорожание импортных электронных компонентов при отсутствии бюджетного финансирования негативно сказывается на сроках разработки прибора. - При увеличении конкуренции необходимо обратить внимание на реализацию необходимых условий для полного

У3. Появление новых методик.	востребованности разрабатываемого прибора.	обследования методик коагулометра.
У4. Увеличение конкуренции.		- Недоверие к новым и никогда не используемым ранее технологиям всегда будут негативно сказываться на прогрессе.
У5. Недоверие к новым и никогда не используемым ранее технологиям.		

Из матрицы SWOT видно, что необходимо сделать упор на сильные стороны проекта, а именно: «Быстрота получения результатов» и «Простота использования», поскольку именно они связаны с наибольшим количеством возможностей. Что касается слабых сторон проекта, то следует приложить усилия для реализации постоянных условий для сбора статистических данных, а также иметь в виду появление новых методик.

5.2. Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой могут входить научные сотрудники и преподаватели, инженеры, техники и лаборанты. По каждому виду запланированных работ устанавливается соответствующая должность исполнителей.

Таблица 13. Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№ раб	Содержание работ	Должность исполнителя
Выбор темы ВКР	1	Постановка задачи	Научный руководитель

Разработка технического задания	2	Составление и утверждение ТЗ	Научный руководитель, инженер
	3	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель
Подбор и изучение материалов по тематике	4	Изучение разновидностей коагулометров	Инженер
	5	Обзор приборов	Инженер
	6	Обзор методик	Инженер
	7	Обзор патентов	Инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	8	Проведение анализа	Инженер, научный руководитель
	9	Сбор статистических данных	Инженер, научный руководитель
	10	Анализ полученных данных	Инженер, научный руководитель
Проведение ОКР			
Оформление отчета по НИР (комплекта документации по ОКР)	11	Оформление теоретической части	Инженер, научный руководитель
	12	Оформление экспериментальной части	Инженер, научный руководитель
	13	Доклад и презентация	Инженер

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожи}$ используется следующая формула [29]:

$$t_{ожи} = \frac{3t_{\min i} + 2t_{\max i}}{5}, \quad (2.1)$$

где $t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.; t_{mini} – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{max i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями. Такое вычисление необходимо для обоснованного расчета заработной платы, так как удельный вес зарплаты в общей сметной стоимости научных исследований составляет около 65 %.

$$T_{p_i} = \frac{t_{ожі}}{Ч_i}, \quad (2.2)$$

где T_{p_i} – продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожі}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

При выполнении дипломных работ студенты в основном становятся участниками сравнительно небольших по объему научных тем. Поэтому наиболее удобным и наглядным является построение ленточного графика проведения научных работ в форме диаграммы Ганта.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (2.3)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ – коэффициент календарности. Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (2.4)$$

где $T_{\text{кал}}$ – количество календарных дней в году ($T_{\text{КАЛ}} = 365$);

$T_{\text{вых}}$ – количество выходных дней в году ($T_{\text{ВД}} = 52$);

$T_{\text{пр}}$ – количество праздничных дней в году ($T_{\text{ПД}} = 12$).

Таблица 14. Временные показатели проведения научного исследования

Номер работы	Трудоёмкость работ			Исполнители	Длительность работ в рабочих днях T_{pi}	Длительность работ в календарных днях T_{ki}
	t_{\min} , чел-дни	t_{\max} , чел- дни	$t_{\text{ожи}}$, чел-дни			

	Н Р	И	Н Р	И	Н Р	И	Н Р	И	НР	И	НР	И
1	4	0	7	0	5,2	0	1	0	5,2	0	7	0
2	5	2	10	3	7	2,4	1	1	7	2,4	9	3
3	3	0	5	0	2,8	0	1	0	2,8	0	4	0
4	0	12	0	25	0	17,2	0	1	0	17,2	0	21
5	0	12	0	20	0	15,2	0	1	0	15,2	0	19
6	0	12	0	18	0	14,4	0	1	0	14,4	0	18
7	0	12	0	22	0	16	0	1	0	16	0	20
8	10	10	20	20	14	14	1	1	14	14	17	17
9	8	8	18	18	12	12	1	1	12	12	15	15
10	5	8	6	15	5,4	10,8	1	1	5,4	10,8	7	13
11	3	10	6	20	4,2	14	1	1	4,2	14	5	17
12	3	10	6	20	4,2	14	1	1	4,2	14	5	17
13	0	3	0	10	0	5,8	0	1	0	5,8	0	7
Итого	41	99	78	191	54,8	135,8	8	11	54,8	135,8	69	167

5.3. Вывод

На основе проделанной работы можно утверждать, что разрабатываемый портативный коагулометр является конкурентно способным. SWOT-анализ показал множество преимуществ, над другими приборами, данной разработки, а это высокая точность, простота использования, высокая мобильность прибора, использование новой методики и т.д., что и говорит нам о способности конкурировать с подобными приборами на рынке медицинского оборудования. Так же были проанализированы потенциальные потребители данной разработки. В различных отраслях можно использовать данный прибор, но основным же потребителем будут являться медицинские центры, потому что этот прибор можно использовать для экспресс-диагностики, контроля приёма лекарств и даже для предоперационного скрининга.